



TITLE:

イミダゾリジノン系化合物の安定性に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

桂, 義和

CITATION:

桂, 義和. イミダゾリジノン系化合物の安定性に関する研究. 京都大学, 1971, 薬学博士

ISSUE DATE:

1971-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213630>

RIGHT:

氏 名	桂 義 和 かつら よし かず
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 90 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	イミダゾリジノン系化合物の安定性に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 掛見喜一郎 教 授 中垣正幸 教 授 岡田寿太郎

論 文 内 容 の 要 旨

近年、非ピリン、非ステロイド系鎮痛消炎剤の開発は重要な課題となり、その研究は目ざましいものがある。イミダゾリジノン系化合物もその一つであり、最近注目されている。しかるに製剤の安定性、投与剤型の決定、ひいては薬効との関連を論じる上に極めて重要である水溶液中での安定性に関する報告は殆んどみられない。

著者はこの点に着目し、母核を含む一連の誘導体の安定性について速度論的研究を加え、その分解機構に関する考察を行なった。また体内に吸収された薬物の血中における安定性は水溶液中の安定性と同様に重要な問題である。イミダゾリジノン系化合物は殊にアニリン誘導体であることからアセトアニリドの如く血中での変化が予想される。この様な考えの下に水溶液中での安定性と関連させて血中における挙動についても検討を進めて、イミダゾリジノン系化合物の溶液中における動態を解明することを目的として本研究を行なった。

I 基本化合物の安定性

イミダゾリジノン系化合物の母核である 3-phenyl-imidazolidinone (4) (IMO-4) の水溶液中における分解挙動を検討した結果、pH 3～5 においては 何れも一次反応にしたがって分解し、分解物質として glycyaniline (GA) とホルムアルデヒドが認められた。pH 6～10 では同じ分解物質を生成するが pH の上昇と共に逆反応速度が増大し平衡関係が成立した。分解速度定数の pH-profile は pH 6～10 で一定値となり pH 6 以下では減少することが認められた。また pH 2 以下、12 以上にあっては酸、塩基性の増大と共に見掛けの分解速度定数は大きくなり、アルカリ性領域でも一次反応で分解が進行することを認めた。これらの pH 領域においては分解物質として新たにアニリンとグリシンの生成がみられた。したがって GA のアニリン、グリシンへの逐次分解反応が考えられたが、GA についての速度論的考察の結果、予想された逐次反応の他に IMO-4 から直接アニリンを生成する反応が主たるものであることが明らかになった。

II 2位置換誘導体の安定性

1, 2-dimethyl-3-phenyl-imidazolidinone (4) (IMO-1), 1-methyl-2-isopropyl-3-phenyl-imidazolidinone (4) (IMO-2) 及び 1-methyl-2, 3-diphenyl-imidazolidinone (4) (IMO-3) は IMO-4 に比較して極めて不安定な化合物である。水溶液中で各 pH における分解挙動を検討した結果, IMO-4 と同様に酸性領域においては何れも一次反応にしたがって分解し, 分解物質として α -methylaminoacetanilide (IMO-D) と 2 位置換基に由来するアルデヒドを生成することを認めた。また中性～アルカリ性領域においても同じ分解物質を生成するが, 逆反応速度が大となり IMO-1, IMO-2 は分解物質との間に平衡関係が成立した。逆反応速度は pH が上昇するにつれて増大し平衡関係が生成系にかたより殆んど分解しなくなることが認められた。しかし IMO-3 においては中性～アルカリ性領域においても見掛け上一次で分解し逆反応はみられなかった。また 3 種の化合物に共通した現象として分解速度定数の pH-profile は何れも中性附近に最大値を有するベル型となることを認めた。

III 分解機構に関する考察

1, 5 位に夫々 methyl, isopropyl, phenyl 基を導入した化合物は概して安定であるが 2 位置換誘導体は前述した如く不安定である。また 3 位の phenyl 基に導入された置換基も分解速度に影響を与えることが認められた。2 位置換基と 3 位の phenyl 基との間に立体障害が考えられるが置換基による電子効果も分解速度に影響を及ぼしていることが考えられる。

酸性領域における分解速度定数の pH-profile は pH と共にベル型に上昇し, その変曲点が化合物の pKa と一致した。したがって分子のイオン性が反応速度に影響を及ぼしているものと考え, イオン型分子の多い pH3 付近でイオン強度の分解速度に及ぼす影響を検討した結果, イオン強度の増大に伴ない分解速度が小さくなることがみられ, イオン型分子に対する OH⁻ の攻撃で反応が進行するものと考えられた。

また 2 位置換誘導体においてアルカリ性領域でベル型に下降する pH-profile を得たことより, カルビノールアミン中間体の存在が考えられ, このものの分解が律速段階となった反応に変化しているものと推察された。

IV 血中における安定性

IMO-1 及び IMO-4 を用いてラットの血中における安定性を検討して, 分解物質である IMO-D, GA が血中酵素的作用により加水分解されてアニリンを生成することが認められた。この酵素は血球に多く存在し, 特に GA の分解速度は大であった。

一方, IMO-1 の分解物質であるアセトアルデヒドは酵素作用と蛋白結合により急速に反応系外へ消失することが明らかとなった。その結果, 弱アルカリ性の血中においても IMO-1 は見掛け上一次反応にしたがって速やかに分解することが認められた。血中に IMO-1 を溶解し逐次反応により生成するアニリン量を求めた結果, 理論値と実測値がよく一致することを認めた。IMO-4 は血中においても安定であり全くアニリンの生成を認めなかった。

以上, 未検討であったイミダゾリジノン系化合物の安定性を速度論的に検討してその分解機構の一端を明らかにすると共に, 化学構造と安定性との関連についても考察を加え 2 位置換誘導体は何れも他に比して不安定であることを見出した。またこの系統の薬物で特に重要な問題となる血中における安定性につい

ても広く検討を加えることにより、実験に供した17種の化合物の中でIMO-4 が最も優れた製剤適性を有することを明らかにすると共に、イミダゾリジノン系化合物の安定性を論じる上に重要な基礎的知見を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

鎮痛消炎剤として現在ピリン系のものやステロイド系のものが多数使用されているが、効力や副作用の点で難点が多く、有効安全なものが要望されている。

イミダゾリジノン系化合物は極めて有望なものとして最近特に注目されているものの一つであるが、水溶液中における安定性についてはほとんど研究されていない。

著者はイミダゾリジノンを母核とする多数の誘導体を合成し、その水溶液を広いpH 領域にわたって安定性を速度論的に考察したところ、分解するものが多く、分解産物の同定、分解機構の解明を行ない、化学構造と安定性の関連について検討を加えた結果、3 位置換の誘導体のみが最も安定であることを発見した。

次いで3 位置換の3-フェニルイミダゾリジノン (IMO-4) 等数種の誘導体についてラット血中における安定性を検討したところ、血中の酵素作用やタンパク結合により、水溶液とは異なる挙動を示し、アニリンを生成するものが多く、その分解の機構を明らかにした。その結果水溶液、血中何れにおいても安定な化合物は IMO-4 であることを発見した。

以上多数のイミダゾリジノン系化合物の安定性を検討し、優れた製剤適性を発見する基礎的知見を得ることに成功した事は注目に価する。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。